

VU Research Portal

Hormonen op hol

van Duursen, M.B.M.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Duursen, M. B. M. (2019). *Hormonen op hol: (over) leven in een chemische wereld*. Vrije Universiteit Amsterdam.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

prof.dr. M.B.M. van Duursen

HORMONEN OP HOL

(over) leven in een chemische wereld



prof.dr. M.B.M. van Duursen

HORMONEN OP HOL

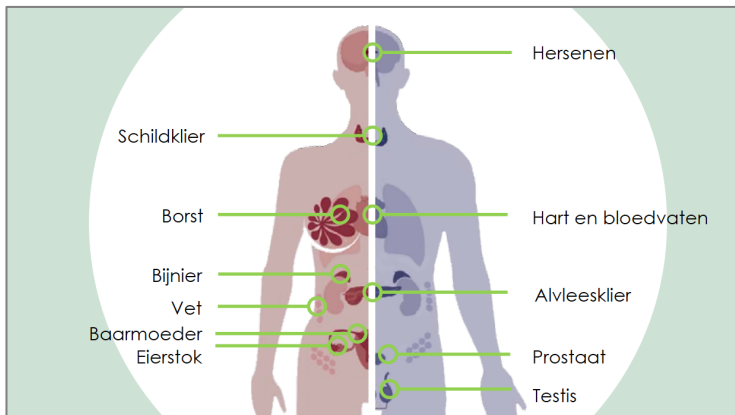
(over) leven in een chemische wereld

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Environmental Health and Toxicology, aan de Faculteit
der Bètawetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam op
6 september 2019.

Meneer de Rector,
Meneer de Decaan,
Beste collega's, familie, vrienden, en andere belangstellenden,

Als kind was ik al gefascineerd door de levende wereld om me heen, de flora en fauna. Er zijn opvallend veel kinderfoto's van mij met dieren, zoals mijn vader jaren geleden bij mijn promotie al treffend opmerkte. Tijdens mijn studie Biologie in Utrecht werd ik me steeds bewuster van het effect van de mens op de natuur. Maar ik werd me gaandeweg ook steeds bewuster van de enorme invloed die onze leefomgeving heeft op de gezondheid van de mens. Daar wil ik het vandaag met u over hebben. En dan met name over de invloed van onze leefomgeving op onze hormonale gezondheid.

Het hormoonstelsel is één van de drie communicatiesystemen in het lichaam, samen met het zenuwstelsel en het immuunsysteem. Hormonen zijn chemische boodschappers, die een signaal overbrengen van een cel of een groep cellen naar een andere. Hormonen worden in een klier gemaakt en via het bloed naar andere delen van het lichaam getransporteerd.



*Voorbeelden van klieren waar hormonen worden gemaakt
en organen die op hormonen reageren.*

Hormonen vind je in alle levende vormen die uit meer dan één cel bestaan, dus ook in planten en dieren. Hormonen reguleren onder andere groei, ontwikkeling, puberteit, voortplanting, stress en eetlust. Ons lichaam is goed in staat de hormonen in balans te houden. Meestal krijg je daar niet zoveel bewust van mee of luister je er misschien niet naar. Bijvoorbeeld als je hersenen een signaal afgeven dat je moet stoppen met eten omdat je voldoende calorieën binnen hebt gekregen. Of dat je zin hebt in seks omdat je nu een eisprong hebt. Maar deze signalen moeten ook weer een keer stoppen. Je moet weer gaan eten om voldoende energie binnen te krijgen. En biologisch gezien is het verstandiger alleen een verhoogde seksdrang te hebben in een periode waarin de kans op bevruchting het grootst is. Kortom, je lijf is continu bezig met aanmaak, transport en afbraak van hormonen om de juiste hoeveelheid hormonen op de juiste tijd te hebben. Alleen zó kan je lijf optimaal functioneren in de omgeving en de levensfase waarin je je bevindt. Echter, sommige toxische stoffen waaraan wij dagelijks worden blootgesteld brengen onze hormonen op hol en verstoren de communicatie, met gezondheidsproblemen tot gevolg.

Maar laat ik bij het begin beginnen. Dat lijkt me een goede start.

Een lente zonder geluid

Er was een tijd dat het kunstmatige hormoon diethylstilbestrol, ofwel DES, werd gezien als een wondermiddel. Het werd tussen de jaren 40 en 70 voorgeschreven aan miljoenen vrouwen wereldwijd om miskramen en vroegtijdige geboorte te voorkomen. Begin jaren 70 werd echter duidelijk dat DES vruchtbaarheidsproblemen veroorzaakte bij de dochters. Zelfs nu, drie generaties later, worden er jongens geboren met afwijkingen aan de geslachtsorganen als gevolg van dit kunstmatige hormoon wat hun overgrootmoeders hebben geslikt tijdens de zwangerschap. Dit maakt DES helaas een goed voorbeeld van wat verstoring van de hormoonbalans op jonge leeftijd kan doen met de gezondheid van mensen, over meerdere generaties.



Illustratie door Emiliano Ponzi bij artikel over *Silent Spring* in *The New Yorker*.

In 1962, ongeveer dezelfde periode als het DES-drama, schreef Rachel Carson de bestseller *Silent Spring*. In dit boek, beschreef zij de toxische effecten van chemische stoffen die door menselijk toedoen in het milieu terecht waren gekomen, zoals het anti-malaria middel DDT en PCBs, die onder andere werden gebruikt als koelvloeistof en smeermiddel. Deze chemische stoffen worden slecht afgebroken door het milieu en in het lichaam. Hierdoor blijven ze lang bestaan, kunnen ze zich makkelijk verspreiden in het milieu en ophopen in het lichaam van mens en dier. Rachel Carson koppelde blootstelling aan deze stoffen aan vruchtbaarheidsproblemen en afnemende populaties van allerlei wilde dieren en ziektes bij de mens. Ze verwoordde het

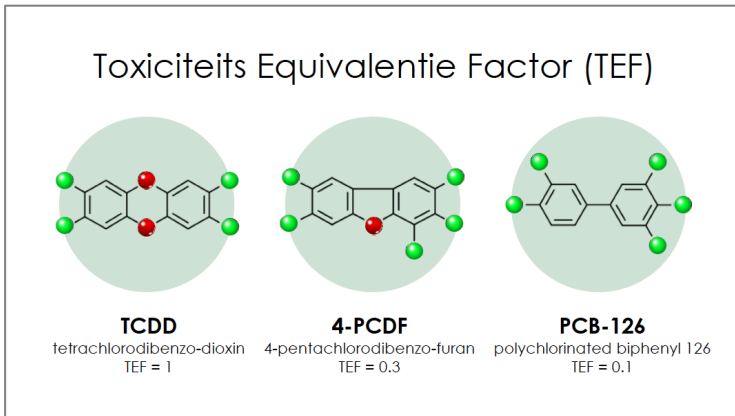
in haar boek als volgt: “Het was een ogenschijnlijk vredig dorpje, totdat alles begon te veranderen. Mystérieuze ziektes troffen kippen, koeien en schapen. Boeren spraken over ziektes in hun families. Dokters waren in verwarring door nieuwe ziektes onder hun patiënten. Waar waren de vogels heen gegaan? Het was een lente zonder geluid.”

Het boek deed indertijd veel stof opwaaien en leidde tot wetenschappelijke, maatschappelijke en politieke discussies over gezondheidsproblemen als gevolg van milieuvervuiling door chemische stoffen. Deze chemische stoffen die door mensen waren gemaakt en op steeds groter wordende schaal werden toegepast. Uiteindelijk hebben deze discussies geleid tot het verbannen van DDT en PCBs in de jaren 70.

Dioxines

Men werd zich ervan bewust, dat het op grote schaal gebruiken van chemische stoffen niet zonder gevolg is en dat we manieren nodig hadden om milieu- en gezondheidsrisico's beter in te kunnen schatten. Het werkingsmechanisme van dioxines, ofwel de manier waarop dioxines gezondheidsschadelijke effecten veroorzaken, leent zich hier goed voor.

Dioxines ontstaan voornamelijk als bijproduct van industriële processen, zoals het bleken van papier en afvalverbranding. Dioxines en dioxine-achtige stoffen, zoals furanen en PCBs, hebben een vergelijkbare molecuulstructuur, namelijk twee fenol ringen waaraan chlooratomen zijn gebonden. Afhankelijk van het aantal chlooratomen en de draaiing in het molecuul bindt het meer of minder aan de arylhydrocarbon receptor, ook wel de dioxinereceptor genoemd. De mate waarin de dioxinereceptor wordt geactiveerd bepaalt hoe toxisch het molecuul is. Op basis hiervan kan je een wegingsfactor toekennen, de Toxiciteits Equivalentie Factor of TEF. TEFs geven de mate van toxiciteit weer van dioxines en dioxine-achtige verbindingen ten opzichte van de meest giftige dioxine TCDD. Deze TEFs worden wereldwijd gebruikt om gezondheidsrisico's voor de mens vast te stellen, te bepalen of vervuilde grond schoongemaakt moet worden, veiligheid te bepalen van besmette eieren of vlees en richtlijnen te stellen voor uitstoot door industrie. Het is dus van groot belang om TEFs vast te stellen die een goede maat zijn voor een gezondheidsrisico.

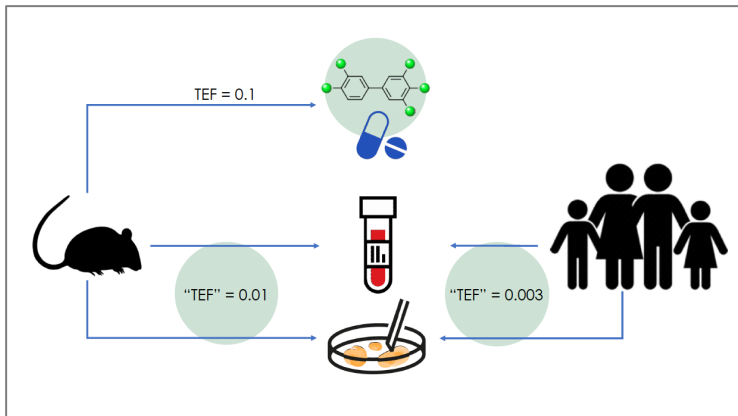


Plaatsing van chlooratomen (groene bolletjes) en zuurstofatomen (rode bolletjes) bepalen grotendeels de mate van toxiciteit voor dioxines en dioxine-achtige stoffen als furanen en PCBs.

Het vaststellen van TEFs gebeurt op basis van wetenschappelijke studies die door experts worden beoordeeld en gewogen in workshops georganiseerd door de Wereldgezondheidsorganisatie. Eén van de grondleggers van deze methode en internationaal zeer gewaardeerd dioxine-expert is Professor Martin van den Berg van de Universiteit Utrecht. Ik heb het genoeg gehad om jaren met hem te mogen samenwerken. Zo hebben we onder andere samen onderzoek gedaan naar de onzekerheden in het TEF concept. Voor het huidige TEF concept werd besloten dat proefdierstudies met knaagdieren de beste studies waren om TEFs af te leiden voor risicobeoordeling voor de mens. Bij een proefdier kan je immers ook bepalen wat het lichaam doet met een chemische stof, ofwel de kinetiek. Maar met een toenemende hoeveelheid aan experimentele meetgegevens van modellen waarbij menselijke cellen werden gebruikt, zijn we ons steeds meer gaan realiseren dat deze benadering misschien niet het beste is voor betrouwbare risicobeoordeling voor de mens.

TEFs worden berekend op basis van wat een dier via de mond, ofwel oraal, krijgt toegediend, terwijl TEFs wereldwijd worden gebruikt voor risicobeoordeling bij mensen op basis van hoeveel dioxines in het bloed worden gemeten. In een Europese studie genaamd SYSTEQ, welke Martin en ik hebben gecoördineerd, hebben we gekeken of dit wel terecht is of dat je eigenlijk beter TEFs kan bepalen op basis van bloed of weefsel concentraties.

Uit ons onderzoek bleek inderdaad dat als je weegfactoren voor dioxines bepaalt op basis van bloedconcentratie of de hoeveelheid in een orgaan, deze soms anders zijn dat wat je op basis van orale inname berekent.



TEFs of weegfactoren zijn afhankelijk van de manier waarop je ze berekent.

Daarnaast hebben meerdere studies, inclusief die van onszelf, consistent laten zien dat menselijke cellen 10 tot soms wel 1000 keer minder gevoelig zijn voor dioxine-geïnduceerde effecten dan de cellen van knaagdieren. Dit betekent dat weegfactoren die zijn bepaald in celkweek met menselijke cellen, wellicht beter geschikt zijn om risicoschatting voor de mens te doen. Een ander voordeel van studies met menselijke cellen is dat het een beter inzicht kan geven in het werkingsmechanisme en effecten bij mensen.

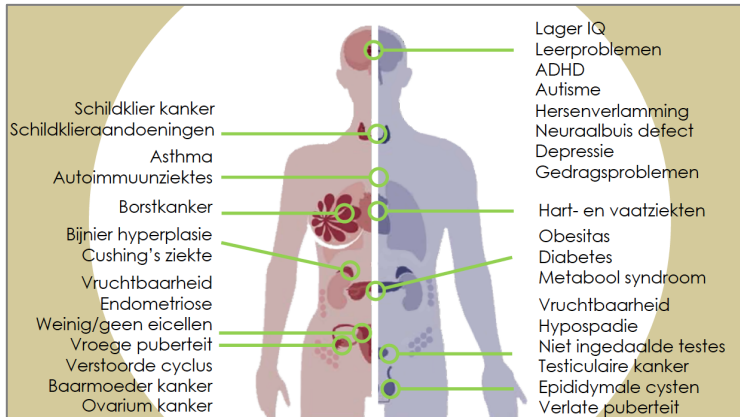
Bij het opstellen van het TEF concept werd in eerste instantie voornamelijk gekeken naar levereffecten in dierstudies met muizen en ratten. Bij mensen worden echter hele andere gezondheidsschadelijke effecten gevonden. Zo wordt bij mensen blootstelling aan dioxines vaak in verband gebracht met hormonale effecten. Dit effect is afhankelijk van de leeftijd waarop de blootstelling plaatsvindt. Tijdens de embryonale ontwikkeling zijn de normale niveaus van het vrouwelijke hormoon oestrogeen heel laag. Dioxines hebben dan een oestrogeen-achtige werking waardoor op latere leeftijd bij vrouwen hormoon-gevoelige tumoren, zoals borst- en baarmoedertumoren kunnen ontstaan. Dioxine blootstelling van volwassen vrouwen blijkt het risico op

hormoon-gevoelige tumoren juist te verkleinen. Volwassen vrouwen hebben hoge niveaus aan oestrogenen en dioxines belemmeren de normale werking hiervan. Dioxines remmen de activiteit van de hormoonreceptor en blootstelling aan dioxines zorgt ervoor dat oestrogenen sneller worden afgebroken. Zo worden de werking én de niveaus van oestrogenen bij volwassen vrouwen verlaagd en wordt de groei van hormoongevoelige tumorcellen, bijvoorbeeld, geremd. Dit zijn echter effecten waar niet naar werd gekeken in vroege proefdierstudies naar de effecten van dioxines.

Hormoonverstoring

U moet zich voorstellen dat in de tijd dat *Silent Spring* werd gepubliceerd, DES werd voorgeschreven aan zwangere vrouwen en het TEF concept werd ontwikkeld, hormoonverstoring slechts een controversiële wetenschappelijke theorie was, wat met veel scepsis werd ontvangen, omdat proefondervindelijk bewijs veelal ontbrak. Dat is tegenwoordig wel anders. Er is inmiddels immens veel onderzoek gedaan naar hormoonverstorende effecten van chemische stoffen. Een inventarisatie die wij 3 jaar geleden hebben gedaan leerde dat blootstelling aan hormoonverstorende stoffen met zo'n 80 ziektes en aandoeningen in verband gebracht kan worden.

Dit zijn ziektes en aandoeningen die steeds vaker en op steeds jongere leeftijd voorkomen, zoals vruchtbaarheidsproblemen door slechte kwaliteit van sperma of eicellen, hormoongevoelige tumoren als borst- en testiskanker, maar ook autoimmuunziektes en leerproblemen. De totale kosten die dit met zich meebrengt voor Europa kan oplopen tot 150 miljard euro per jaar, omgerekend zo'n 300 euro per hoofd van de Nederlandse bevolking. Toch zijn er door het Europees Chemisch Agentschap slechts een handje vol chemische stoffen officieel bestempeld als hormoonverstorende stof en zijn overheidsmaatregelen om mensen te beschermen tegen hormoonverstorende stoffen erg beperkt, ondanks de roep hierom vanuit de academische wereld en verschillende maatschappelijke organisaties.



Voorbeelden van ziektes en aandoeningen die in verband gebracht worden met blootstelling aan hormoonverstorende stoffen.

Wat is er hier aan de hand? Waarom wordt er zo weinig gedaan om mens, dier en milieu te beschermen tegen hormoonverstorende stoffen? Daarvoor moeten we weer terug in de geschiedenis. Traditioneel gezien werd het risico van een chemische stof bepaald met dierstudies, waarbij voornamelijk volwassen dieren werden blootgesteld aan hoge doseringen van een chemische stof. Vervolgens werd dan gekeken naar duidelijke tekenen van toxiciteit, zoals dood. Het concept hormoonverstoring stelt deze manier van veiligheids- en risicobeoordeling op de proef en daarmee het toxicologische dogma. Paracelsus, een Zwitserse arts en alchemist, formuleerde dit toxicologische dogma in de 18^e eeuw. Hij stelde: “alles is giftig, maar alleen de dosis bepaalt of iets giftig is.” Over het algemeen wordt dit uitgelegd als “hoe meer je van iets binnen krijgt, hoe giftiger het wordt”.

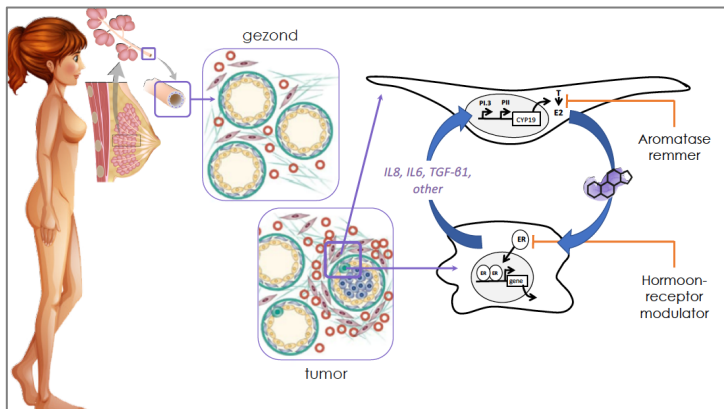
Echter, de effecten die gezien worden bij hoge blootstelling aan chemische stoffen blijken niet altijd te voorspellen wat er gebeurt bij blootstelling aan lagere concentraties. En hormonen werken juist bij hele lage concentraties, daar zijn alle biologen en endocrinologen het over eens. Maar traditionele toxicologen hebben moeite hier mee om te gaan en dit principe in te passen in hedendaagse toxicologische risicobeoordeling. Wat we ook geleerd hebben, onder andere door het DES-drama, is dat hormoonverstoring tijdens de embryonale ontwikkeling kan leiden tot onomkeerbare effecten. Ziektes die later in het leven pas tot uiting komen en die meerdere generaties kunnen

beslaan. Dit zijn alleen effecten die bij de geboorte niet heel erg duidelijk zijn, zoals een extra vinger of oor. Maar we hebben het hier bijvoorbeeld over vruchtbaarheid, de mogelijkheid om kinderen te krijgen als volwassen man of vrouw. Nog een complicerende factor is dat hormoonverstoring kan optreden in verschillende organen waaruit ons hormonale systeem bestaat, zoals in de hersenen, schildklier, bijniere, voortplantingsorganen. En, om er nog maar een schepje bovenop te doen, hormoonverstoring kan ontstaan doordat een chemische stof op de hormoonreceptor werkt, maar ook door het verstoren van de aanmaak, transport of afbraak van hormonen. Kortom, wat de afgelopen 25 jaar onderzoek aan hormoonverstorende stoffen in ieder geval duidelijk laat zien is dat hormonenonderzoek complex is, je het juiste experiment moet doen en naar de juiste eindpunten moet kijken. Doe je dit niet, dan zal je het effect van hormoonverstoring niet waarnemen. Dat wil niet zeggen dat het er niet is, maar dat je gewoon beter moet kijken.

Van mens naar celmodel

De afgelopen jaren is veel geïnvesteerd in verbeteren van testmethodes voor een betere risicobeoordeling bij de mens, waarbij een verschuiving plaatsvindt van onderzoek met proefdieren naar meer mechanistisch-gedreven onderzoek. Het idee is dat als je begrijpt hoe iets werkt, je hieruit ook beter het risico kan afleiden dat blootstelling aan een bepaalde chemische stof leidt tot een gezondheidsschadelijk effect. De verschuiving naar meer mechanistisch onderzoek biedt ook uitgelezen kansen om dit met celkweken te doen, in plaats van met een proefdier. Het doen van proefdierstudies is niet alleen omstreden om ethische redenen, maar ook om wetenschappelijk redenen. Mensen zijn dan wel dieren, maar niet alle dieren zijn mensen. Het dioxine-onderzoek heeft bijvoorbeeld heel duidelijk laten zien dat voor risicobeoordeling voor mensen, je modellen nodig hebt die relevant en voorspellend zijn voor de mens. Door gebruik te maken van testmethodes met menselijke cellen kan je in ieder geval al een klein stapje onzekerheid in een risicobeoordeling weghalen, namelijk de vertaalslag van dierlijke cel naar menselijke cel. Nog een stapje dichterbij de situatie in de mens is het gebruik van primaire cellen: levende cellen uit een levend mens.

Door mijn samenwerking met Dr. Paul de Jong, internist-oncoloog uit het Antonius ziekenhuis in Nieuwegein, heb ik de mogelijkheid gehad om onderzoek kunnen doen met borstweefsel en baarmoederweefsel, wat om medische redenen werd verwijderd bij vrouwen en anders werd weggegooid. In de loop der jaren hebben we het isoleren, opkweken en onderzoek met de borstklierzellen en baarmoederzellen verder geperfectioneerd, waarbij onder andere Sandra Nijmeijer een zeer belangrijke rol heeft gespeeld. Cellen isoleren uit weefsel is één ding. De uitdaging is om die cellen in een kweekschachtje in het laboratorium hetzelfde te laten doen als wat ze in het lichaam zouden doen. Cellen leven namelijk niet plat op een celkweekschachtje, maar hebben een 3-dimensionale omgeving nodig waarin ze kunnen communiceren met de cellen om zich heen.



Van mens naar celmodel: de borsttumor als voorbeeld.

Neem borstweefsel bij de vrouw. Een borstkliercel wordt omgeven door cellen die hormonen aanmaken. Maar als zo'n borstkliercel een kankercel wordt, om wat voor reden dan ook, dan zorgen die hormonen er juist voor dat een borstkankercel sneller gaat delen en gaat verspreiden. Sterker nog, de tumorcel scheidt stoffen uit om meer van dit soort hormoon-producerende cellen om zich heen te verzamelen. Op deze manier creëert een borsttumor een stimulerende omgeving voor zichzelf. Marjoke Heneweer heeft tijdens haar promotieonderzoek een celmodel ontwikkeld waarbij de wisselwerking tussen de borstkankercellen en omliggende hormoonproducerende cellen wordt nagebootst. Ik heb dit model kunnen gebruiken in mijn onderzoek.

Dat we die wisselwerking tussen cellen kunnen nabootsen is belangrijk, want een chemische stof kan invloed hebben op de hormoonreceptor in de tumorcel, maar ook inwerken op de aanmaak van hormonen in de omliggende cellen. Dit mechanisme wordt ook gebruikt bij de behandeling van hormoongevoelige borstkanker. Hierbij wordt soms de hormoonreceptor geblokkeerd in de tumorcel, bijvoorbeeld door tamoxifen, of de aanmaak van hormonen in de omliggende cellen kan worden geremd door een aromatase remmer, zoals letrozol. Beide methodes leiden tot minder stimulans voor een borstkankercel om te delen en deze zal daardoor afsterven. Een vervelende bijwerking van deze hormonale behandelingen is echter dat vrouwen acute en heftige menopauzale klachten kunnen krijgen.

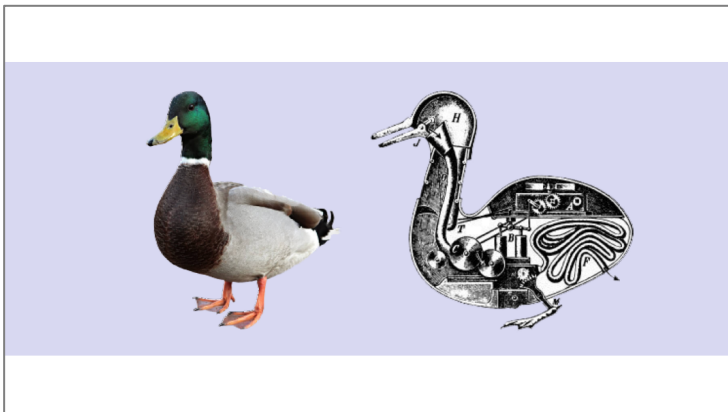
Veel vrouwen nemen daarom tijdens hun behandeling alternatieve geneesmiddelen om menopauzale klachten te verminderen. Studies laten zien dat tot wel 70% van de vrouwen die borstkankerbehandeling ondergaat, gebruik maakt van alternatieve geneesmiddelen zoals supplementen op basis van planten. Onder het mom “het is natuurlijk, dus gezond” realiseren veel vrouwen zich echter niet dat deze supplementen vol zitten met hormonen uit planten als rode klaver, soja en hop. Ons lichaam kan het onderscheid niet maken tussen het eigen hormoon, een kunstmatig hormoon of een plantenhormoon. Studies met ons borstkankermodel toonden dan ook duidelijk aan dat plantenhormonen uit supplementen tegen menopauzale klachten, de groei van borsttumorcellen kunnen stimuleren. Dit doen ze door de hormoonreceptor in de tumorcel aan te zetten, maar ook door de aanmaak van hormonen te stimuleren in de cellen om de tumor heen. Sterker nog, in ons celmodel verminderden deze plantenhormonen de werking van tamoxifen en letrozole, conventionele medische therapieën tegen borstkanker. Hieruit kun je afleiden dat het een slecht idee is om tijdens borstkankerbehandeling ook supplementen te gebruiken die plantenhormonen bevatten.

Van celmodel naar de mens

Wat dit voorbeeld ook laat zien is dat we dit effect van plantenhormonen op de groei van borsttumorcellen niet op hadden gepikt als we slechts een simpel celmodel hadden gebruikt, met alleen tumorcellen. Als je dus wil onderzoeken hoe chemische stoffen invloed kunnen hebben op hormoongevoelige cellen, moet je een systeem hebben waarbij cellen met elkaar kunnen communiceren,

zoals het in het echt ook gebeurt. Daarnaast reageren hormoongevoelige weefsels als borst en baarmoeder op hormonen die lokaal worden geproduceerd, maar ook op hormonen die door het bloed worden aangevoerd vanuit bijvoorbeeld de eierstokken, bijniere of hersenen. De bruikbaarheid van een celmodel wordt bepaald door hoe goed het de realiteit benadert.

De afgelopen jaren zijn de technologische ontwikkelingen in biomedisch onderzoek hard gegaan en zijn deze ontwikkelingen ingezet voor het realistischer maken van celmodellen. Zo kunnen we tegenwoordig cellen printen en mini-orgaantjes maken uit een paar menselijke cellen, al dan niet op een microchip, waarbij je een meer realistische en dynamische mini-omgeving kan creëren. We moeten er echter voor waken dat we niet doorschieten in het inpassen van technologische hoogstandjes. Mijn ervaring is dat het in dit soort complexe modellen ook steeds moeilijker wordt te begrijpen waar je naar aan het kijken bent. Iets wat voor toxicologisch onderzoek essentieel is.



Artistieke interpretatie van De Vaucanson's Canard Digérateur, of Verterende Eend (1739).

Je hebt voor toxicologisch onderzoek en risicobeoordeling ook niet altijd ingewikkelde modellen nodig. Een simpele test waarmee je kan bepalen of een hormoonreceptor wordt aan- of uitgezet kan al heel informatief zijn. Maar je hebt meer informatie nodig als je wilt weten of blootstelling aan een chemische stof de hormoonbalans verstoort en daardoor de eicelrijping ontregelt waardoor de vruchtbaarheid vermindert bij vrouwen.

Het moge duidelijk zijn dat één enkel celmodel niet een heel mens of proefdier kan vervangen. Je hebt een set van testen en modellen nodig om een compleet plaatje van een werkingsmechanisme en een eventueel risico te krijgen. Maar welke set testen moet je dan kiezen? De uitkomsten van het Europese ChemScreen project waren hoopgevend: de batterij aan celmodellen die werd gekozen bleek redelijk voorspellend voor een risico op de vruchtbaarheid, zeker als hierbij de kinetiek (dus wat het lichaam doet met een chemische stof) werd meegewogen. Maar het was ook duidelijk dat als de batterij aan testen niet de juiste werkingsmechanismen omvat, je sommige stoffen onterecht aanmerkt als zijnde onschadelijk. Deze uitkomsten werden bevestigd door een uitgebreide case study die we vorig jaar hebben gedaan: we hebben nog steeds gaten in onze kennis als het gaat om het begrijpen van de werkingsmechanismen en gevolgen van hormoonverstoring. Daarnaast beschikken we nog niet over de juiste testen om alle hormonale werkingsmechanismen experimenteel te toetsen met celmodellen. Dit geldt onder andere voor effecten van hormoonverstorende stoffen op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Ik hoop hier de komende jaren, samen met mijn partners in het Europese FREIA project, oplossingen voor te vinden.

Het ontwikkelen van realistische en voorspellende celmodellen biedt duidelijk mogelijkheden voor het doen van mechanistisch onderzoek, risicobeoordeling van hormoonverstorende stoffen en vermindering van proefdieren. Maar zolang we nog niet de juiste testmodellen hebben en niet de kennis of de technieken hebben om geïntegreerde modellen te maken, waarbij cel-cel communicatie, feedback mechanismen en interactie met andere communicatiesystemen in het lichaam, zoals het neuro- en immuunsysteem, op verschillende leeftijden kan worden geïmplementeerd, blijven we afhankelijk van diermodellen. In het verminderen van proefdieren en zoeken naar alternatieve testmodellen loopt de toxicologie voorop, in tegenstelling tot bijvoorbeeld kankeronderzoek of geneesmiddelenonderzoek. Niemand wil een geneesmiddel voorgeschreven krijgen wat alleen op cellen is getest. Maar we moeten niet vergeten dat hetzelfde geldt voor de chemische risicobeoordeling. Miljoenen tonnen aan chemische stoffen worden wereldwijd geproduceerd en gebruikt in producten waar we dagelijks mee in aanraking komen. Denk aan elektronische apparaten waarin vlamvertragers worden verwerkt, kleding, banken en vloerbedekking die vuil- en

waterafstotend worden gemaakt met perfluorverbindingen, plastic verpakkingsmaterialen voor eten met bisfenol A, luchtverfrissers of bodylotions met ftalaten als geurdragers. Het is zonder enige twijfel dat mens en milieu aan deze stoffen worden blootgesteld. En deze blootstelling is niet zo gecontroleerd als met geneesmiddelen. Het lijkt me dus overduidelijk dat juist voor deze chemische stoffen een goede risicobeoordeling uitgevoerd moet worden, waarbij ook goed gekeken moet worden naar effecten die op het eerste oog misschien niet zo zichtbaar zijn, zoals hormoonverstoring.

Wetenschap en gezond verstand in risicobeoordeling

Tot nu toe heb ik het gehad over onderzoek en risicobeoordeling, zonder onderscheid te maken in wie dit uitvoert en wat het doel ervan is. In theorie zou dit ook niet moeten uitmaken. Wetenschap is immers het systematisch en objectief verzamelen van kennis. Dit kan door verschillende organisaties worden uitgevoerd. Toch is er weldegelijk onderscheid. Onderzoek aan de universiteit is van oudsher meer hypothese-gedreven, onderzoekend van aard. Terwijl onderzoek wat wordt uitgevoerd in het kader van wet- en regelgeving is gebonden aan vaste protocollen en is gericht op het stellen van normen. Onderzoek door industrie wordt uitgevoerd voor het ontwikkelen van nieuwe producten zoals pesticiden of geneesmiddelen waarmee geld kan worden verdiend. Deze verschillende belangen kunnen leiden tot een andere focus en schijnbaar tegenstrijdige conclusies.

Ook is de rol van wetenschap in de maatschappij veranderd. Waar wetenschap eerst diende om dingen te ontdekken, wordt nu naar de wetenschap gekeken om onomstotelijk bewijs te leveren. Onomstotelijk bewijs dat het klimaat verandert waardoor er over 30 jaar een voedseltekort is. Onomstotelijk bewijs dat bisfenol A hormoonverstoring kan veroorzaken bij een vrouw wat leidt tot vruchtbaarheidsproblemen. Maar wie bepaalt wat onomstotelijk bewijs is? De industrie, die altijd de onzekerheden in onderzoek benadrukt, maar een groot economisch belang heeft? De overheid, die de taak heeft de burger te beschermen, maar niet impopulaire maatregelen wil nemen zodat er niemand op ze stemt bij verkiezingen? De wetenschapper, die altijd wel weer een nieuwe kritische, onbeantwoorde vraag bedenkt en opportunistisch moet zijn om genoeg onderzoeksgeld te verkrijgen? Of de burger, die maximale

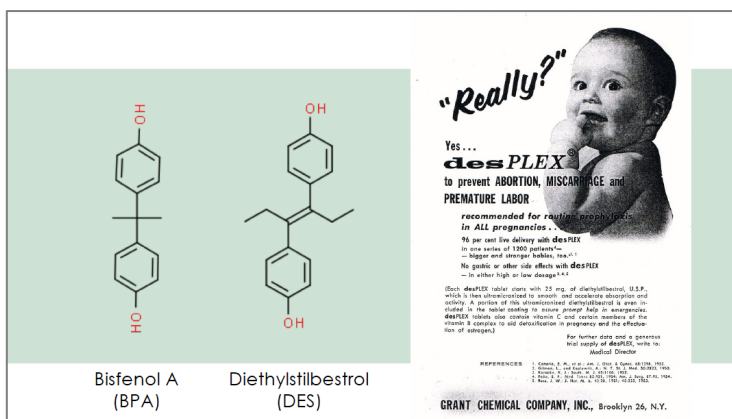
veiligheid wil, maar niet als het te veel geld of moeite kost? Of die misschien niet alle informatie heeft.

Wetenschap is echter geen magie. Wetenschappers hebben geen glazen bol. Niemand kan onomstotelijk aantonen dat iets over 30 jaar een feit is. Wetenschap is altijd omgeven met onzekerheden en we móeten kritische vragen aan elkaar blijven stellen om tot goede oplossingen te komen. De uitdaging is hier met elkaar verstandig mee om te gaan, en de onzekerheden of kritische vragen niet te laten leiden tot polarisatie in de maatschappij of tot afstel van noodzakelijke maatregelen ter bescherming van de gezondheid. Opvallend genoeg lijken de belangen en tegenstrijdigheden nergens zo groot als bij hormoonverstorende stoffen.



Een tekenend voorbeeld is bisfenol A. U kent bisfenol A wellicht als dat stofje wat wordt gebruikt bij de productie van harde, transparante plastic zoals plastic flessen en magnetronbakjes. Ook wordt bisfenol A gebruikt in coating van blik of karton, om een afdruk te krijgen op kassabonnetjes en het zit zelfs in speelgoed en cosmetica. Het probleem is dat het ook uit deze producten kan lekken, waardoor wij het binnen kunnen krijgen via ons eten en drinken, de lucht, water en huisstof. Bisfenol A kan bij ons allemaal worden gemeten in urine en bloed, bij zwangere vrouwen ook in placenta en vruchtwater en in moedermelk. Het is misschien wel de best onderzochte chemische stof die er is, maar toch is er veel discussie over de gezondheidsrisico's van bisfenol A.

Feit is dat in de loop der jaren de veilige norm voor blootstelling aan bisfenol A steeds lager is geworden. De Europese Voedsel en Waren Autoriteit is van plan de norm voor bisfenol A opnieuw tegen het licht houden als de uitkomsten bekend zijn van een 30 miljoen dollar kostend project naar bisfenol A van de Amerikaanse overheid, waarvan het eindrapport deze herfst wordt verwacht. Het Europees Chemisch Agentschap heeft in 2018 op basis van een document met meer dan 200 pagina's aan argumenten geconcludeerd dat bisfenol A een hormoonverstorende stof is voor mensen, onder andere omdat het de vrouwelijke vruchtbaarheid aantast en borstkankerrisico verhoogt.



Bisfenol A wordt beschouwd als de voorloper van DES.

Maar wat nou als ik u vertel dat bisfenol A al in 1891 voor het eerst werd gemaakt, de hormoonachtige werking ervan al in 1936 werd beschreven in het vooraanstaande wetenschappelijk tijdschrift Nature, en dat bisfenol A wordt beschouwd als de voorloper van DES. Bisfenol A bleek minder goed als kunstmatig hormoon te werken dan DES, maar het bleek uitermate geschikt voor de productie van plastic. Zo geschikt zelfs dat de productie van bisfenol A maar liefst wordt geschat op ruim 7 miljard kilo tegen het eind van 2023.

Mijn gezond verstand vindt dit moeilijk te rijmen. Hoe kan het dat een stof waarvan al jaren bekend is dat het een hormonale werking heeft, op zo'n grote schaal wordt geproduceerd en toegepast in consumentenproducten? Natuurlijk moeten we geen overhaaste of drastische maatregelen nemen en

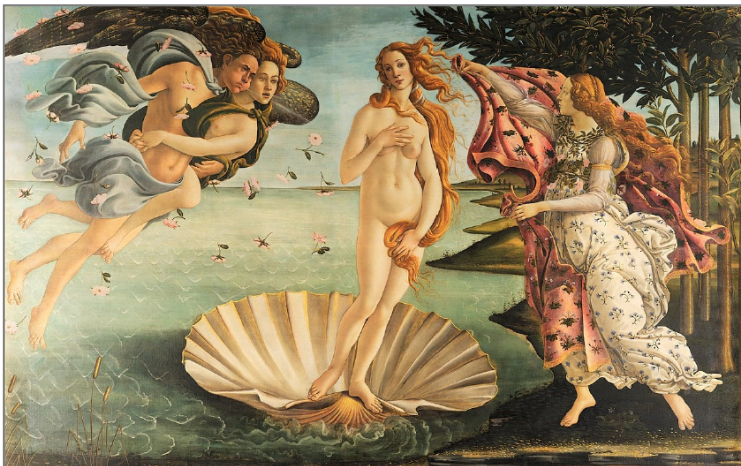
lukraak chemische stoffen gaan verbannen op basis van twijfelachtige bewijs. We moeten ook niet doorschieten in chemofobie. Ik heb veel onderzoek gedaan met plantenhormonen en daarvan weten we dat die ook hormoonverstoringen kunnen veroorzaken die leiden tot groei van borstkankercellen en verstoring van de menstruele cyclus en eicelrijping. Laten we ook niet vergeten dat chemische stoffen veel positiefs hebben gebracht voor onze samenleving. DDT heeft vele levens gered door effectief bestrijden van muggen die malaria overbrengen, toen er nog geen andere middelen beschikbaar waren. Uiteraard kennen we ook succesverhalen van het gebruik van kunstmatige hormonen zoals de anticonceptiepil en in de behandeling van hormoongevoelige tumoren, zoals borst- en prostaatkanker. Maar we zijn wel een beetje doorgeslagen in het op grote schaal toepassen van chemische stoffen waarvan we het risico niet goed weten. Misschien is het tijd dat we eens wat vaker naar ons gezond verstand gaan luisteren.

Eén wereld – één gezondheid

Het is jammer dat er ecologische rampen nodig zijn om mensen erop te wijzen dat gezondheid van mens en dier onlosmakelijk is verbonden met de gezondheid van onze omgeving. Dit is het “One World-One Health” concept ofwel “één wereld, één gezondheid”. Dit betekent dus ook dat het steeds lastiger wordt een gezonde wereldbevolking te handhaven in een door chemische stoffen vervuilde leefomgeving. En een vervuilde leefomgeving wordt dus niet alleen veroorzaakt door uitstoot van fabrieken en lozing in rivieren, maar onze leefomgeving wordt ook vervuild door de chemische stoffen die in ons eten terecht komen uit de plastic verpakking, de vlamvertragers uit onze elektronische apparaten, de vuilafstotende coating van onze bank en geurdragers in onze luchtverfrissers.



Dat onze leefomgeving verandert staat buiten kijf. Begin van de 20^e eeuw was kunststof net uitgevonden. Waarschijnlijk is tegenwoordig het eerste en het laatste wat u elke dag aanraakt iets van plastic: een tandenborstel of een telefoon. We leven in een maakbare wereld waar technologie en economie hoog in het vaandel staan. Wetenschappers spreken zelfs van een nieuw hoofdstuk in de geschiedenis van de aarde en een nieuw geografisch tijdperk: het Anthropocene – het menselijke tijdperk. Deze veranderende leefomgeving heeft verregaande gevolgen voor onze gezondheid. De Wereldgezondheidsorganisatie schat dat tegenwoordig zo'n 70% van de sterfgevallen wereldwijd wordt veroorzaakt door ziektes, waarbij de leefomgeving een belangrijke rol speelt. Dit zijn dus niet ziektes als gevolg van slechte hygiëne en infecties, maar niet-overdraagbare aandoeningen als hart- en vaatziekten, hormoongevoelige kanker en overgewicht, neurologische, immunologische en hormonale aandoeningen. Tegelijkertijd is de gemiddelde levensverwachting in Nederland sinds 1950 met zo'n 10 jaar toegenomen naar 80 voor mannen en 83 jaar voor vrouwen. Niets aan de hand dus, zou u zo denken. Maar van al die levensjaren brengen mannen gemiddeld 15 jaar door in slechte gezondheid en, opvallend genoeg, vrouwen gemiddeld zelfs 20 jaar.



Sandro Botticelli's Geboorte van Venus (ca. 1485).

De vrouw

De gezondheid van de vrouw is niet alleen fascinerend voor mij omdat ik zelf een vrouw ben. Misschien juist omdat ik een vrouw ben, weet ik als geen ander hoe belangrijk gezondheid is voor vrouwen en zelfbeschikking hierover. Ik verbaas me dan ook over hoe beperkt onze kennis is van invloeden van chemische stoffen op de hormonale gezondheid van de vrouw. We weten veel meer over de effecten op de man. Wellicht komt dit doordat de vrouwelijke hormonen meer schommelen waardoor het lastiger is hier onderzoek naar te doen. Of misschien werd hormonenonderzoek de afgelopen jaren wel te veel gedomineerd door mannen.

Toch is er wel de anticonceptiepil voor vrouwen, en niet voor mannen. De uitvinding van de anticonceptiepil in de jaren 60, heeft het leven van vele vrouwen over de hele wereld enorm veranderd. Tegenwoordig is de pil een wijdverbreide anticonceptiemethode, met zo'n 75 miljoen gebruikers onder vrouwen in vruchtbare leeftijd met een partner. Toch staat de beschikbaarheid van de anticonceptiepil voor jonge vrouwen wereldwijd onder druk. Zelfs hier in Nederland wordt de pil niet meer vergoed vanuit het basispakket, omdat pilgebruik geen medische noodzaak zou zijn. Tegelijkertijd wordt het vrouwen steeds lastiger gemaakt om een zwangerschap af te laten breken op een medisch verantwoorde manier. Onveilige en mislukte abortus staat in de top 5 oorzaken van moedersterfte in de wereld.

Als een jonge vrouw gezondheidsproblemen ondervindt kan dat gevolgen hebben voor haar toekomstige kinderen, het kind in haar buik, haar kinderen die borstvoeding krijgen, haar opgroeiende kinderen. Dit heeft dus gevolgen voor de hele samenleving. Er is dan ook veel winst te behalen door een leefomgeving te creëren waarin vrouwen gezond zwanger kunnen zijn en kinderen gezond kunnen opgroeien. Voorlichtingscampagnes voor een gezonde start in het leven richten zich op de eerste 1000 dagen van het leven, grofweg vanaf de conceptie tot het 2^e levensjaar. Ik vind dat we dit moeten uitbreiden, omdat we weten dat een gezond leven al begint vóórdat een vrouw zwanger is. En ik zou daarbij ook meer aandacht willen vestigen op blootstelling aan hormoonverstorende stoffen. Juist kinderen in de baarmoeder en jonge kinderen, die nog volop in groei en ontwikkeling zijn, zijn vele malen gevoeliger voor hormoonverstoring dan volwassenen. En deze

gevolgen zijn vaak onomkeerbaar. Maar laten we oppassen dat we ons niet alleen richten op blootstelling in de baarmoeder en daarbij dus feitelijk de zwangere vrouw de schuld geven van de chemische blootstelling van haar kinderen. Hoewel blootstelling in de baarmoeder grote invloed heeft op de gezondheid van het kind, deze effecten worden ook versterkt door blootstelling aan chemische stoffen of andere levensstijlfactoren, zoals stress en voeding, ná de geboorte.

Ik vertel u dit allemaal vandaag niet om paniek te zaaien of om een uitzichtloze situatie te schetsen. Dit is een verhaal van hoop en mogelijkheden. Want als onze leefomgeving invloed heeft op het ontstaan van een ziekte, dan kan die leefomgeving ook helpen bij het voorkómen van ziekte. In mijn positie als hoogleraar heb ik het voorrecht dat ik met mijn onderzoek kan bijdragen aan het identificeren van hormoonverstorende stoffen en het ontwikkelen van betere testmodellen voor een betere risicobeoordeling. Daarnaast kan ik mijn kennis gebruiken voor het geven van voorlichting en onderwijs over de invloed van de leefomgeving op onze hormonen en gezondheid. En onderwijs op dit gebied is ontzettend belangrijk, want deze generatie studenten is de toekomstige generatie ouders, toxicologen, gezondheidszorgmedewerkers, de toekomstige leiders die het verschil kunnen maken in de samenleving. En deze generatie studenten is geëngageerd en is zich bewust van de impact die ze hebben op de toekomst van de wereld en hun gezondheid. Dit geldt bij uitstek voor studenten aan de Vrije Universiteit, waar betrokkenheid bij mens en maatschappij een kernwaarde is. Als hoogleraar, mag ik mij ook openlijk verbazen over de beperkte beschermende maatregelen tegen de gezondheidsschadelijke effecten van hormoonverstorende stoffen. Maar ik stel niet de wettelijke normen en ik produceer geen chemische stoffen.

De manier waarop we nu omgaan met chemische stoffen *moet* anders als we willen overleven in een chemische wereld. En het *kan* beter, als we nieuwe wetenschappelijke inzichten en testmodellen sneller inpassen in wet- en regelgeving, technologische kennis inzetten voor veiligere alternatieven, niet altijd snel economisch gewin verkiezen boven gezondheid op lange termijn, beter samenwerken met verschillende belanghebbenden en ons niet alleen

richten op tegenstellingen maar ons juist richten op de overeenkomsten. We kunnen zelf verantwoordelijkheid nemen om blootstelling aan chemische stoffen te verminderen, omdat voorkomen nou eenmaal beter is dan genezen. Ik snap dat het verleidelijk is om de bewijslast die we hebben te negeren en door te gaan alsof er niets aan de hand is. Maar niets doen is ook een keuze. Wij dragen samen de verantwoordelijkheid voor een gezonde leefomgeving, ongeacht je beroep, leeftijd of geslacht. Dus laten we onze eigen angsten opzijzetten en samen werken aan een duurzame, gezonde leefomgeving, voor onszelf, onze kinderen en voor toekomstige generaties.

Een woord van dank

Wat ik u heb verteld is gebaseerd op mijn eigen ervaringen na ruim 20 jaar werken in de toxicologie. En op basis van het onderzoek wat ik in de afgelopen jaren heb gedaan. Maar natuurlijk heb ik dit onderzoek niet alleen gedaan. Veel van dit werk is gedaan door de geweldige wetenschappers die ik de afgelopen jaren heb mogen begeleiden in hun stages of promotietraject. Hun werk heeft ertoe bijgedragen dat ik hier vandaag sta. De sterren in dit verhaal zijn mijn name mijn AIOs, in volgorde van promoveren, Rocío Fernández Cantón, Elsa Antunes Fernandes Gáspár, Irene Antolino Lobo, Kamila Solak, Maarke Roelofs, Karin van Ede, Suthat Chottanapund en Annick van den Brand. Jullie hebben allemaal op je eigen manier ondervonden dat onderzoek niet altijd zonder slag of stoot gaat, maar jullie mogen absoluut trots zijn op het onderzoek wat jullie hebben gedaan en de carrières die jullie daarop hebben gebouwd. Bedankt dat ik daaraan een stukje heb mogen bijdragen.

Tijdens mijn studie heb ik altijd geroepen dat ik nooit in het onderzoek wilde werken. Het was Martin van den Berg die mij wist te motiveren een promotieonderzoek te gaan doen en daar heb ik geen moment spijt van gehad. Martin, je bent jaren een geweldige mentor voor me geweest, ondanks dat ik niet altijd de makkelijkste leerling was. Ik ben je ontzettend dankbaar voor alles wat ik van je heb geleerd en de kansen die ik van je heb gekregen. Het stokje is overgedragen. Ik gun je, samen met Resi, nog heel veel ontspannen jaren en heel veel appeltaart.

Ik heb 18 jaar bij het IRAS in Utrecht mogen werken en je kan dus wel zeggen dat ik daar letterlijk volwassen ben geworden als wetenschapper. Ik heb genoten van mijn tijd bij het IRAS, mede door de geweldige collega's daar. Soms verzuchtten we "hadden we maar een vak geleerd", met name als er weer een deadline voor een projectvoorstel of een onderwijspiek aan zat te komen. Maar dat deed absoluut niets af aan onze gedeelde passie voor de toxicologie, wat door de jaren heen een constante drijfveer was waarmee we elkaar altijd weer konden enthousiasmeren, ook in de magere jaren. Natuurlijk hielpen de congressen, koekjes bij de koffie, en borrels daar ook een beetje bij. Dank jullie wel.

Het College van Bestuur, het bestuur van de Bètafaculteit en mijn collega's aan de Vrije Universiteit wil ik graag bedanken voor het vertrouwen wat ze in me hebben gesteld door me aan te nemen bij de afdeling Environment and Health. E&H hoogleraren, Jacob de Boer, Pim Leonards, Marja Lamoree, jullie hebben een geweldige afdeling opgebouwd met indrukwekkende expertise op chemisch, gezondheidkundig en toxicologisch gebied. E&H team, jullie bezieling is hartverwarmend. Ik ben enorm trots dat ik deel mag uitmaken van dit geweldige team.

Ik werk met heel veel plezier aan de universiteit. Ik geniet ervan me te laten inspireren door creatieve, jonge mensen en hopelijk hen ook te kunnen inspireren. Het is een dynamische baan, waarbij geen enkele werkdag hetzelfde is en waar het werk 24 uur per dag, 7 dagen per week door kan gaan. Een reboot op z'n tijd is dan ook hoogstnoodzakelijk. Ik voel me gezegend met mijn lieve vrienden en vriendinnen, bij wie ik altijd kan ontspannen en lachen tijdens etentjes, weekendjes weg, festivals, concerten en avonden lang dansen.

En tot slot, mijn lieve familie. Zonder jullie onvoorwaardelijke steun had ik dit nooit kunnen bereiken. Er is een bekend Afrikaans gezegde "je hebt een dorp nodig om een kind op te voeden". Ik kan u vertellen, je hebt een geweldige familie nodig om hoogleraar te worden. Mijn schoonfamilie Wim, Marjolein, Lenneke en Wietze, mijn zus Rozemarijn en broer Koen en hun gezinnen, en vooral ook mijn ouders, Frans en Bea: dank jullie wel dat jullie altijd voor mij en mijn gezin klaarstaan om te zorgen en vooral te *ontzorgen*.

Lieve Pepijn en Jonas. Ik snap best dat jullie af en toe gek worden van “die moeder met haar stofjes”. Ik kan alleen maar zeggen dat ik hoop dat jullie je passie in het leven zullen vinden, net als ik. Ik ben zo gigantisch trots op jullie.

Martijn, mijn partner in crime. Het is niet altijd handig dat we allebei een carrière hebben en het levert soms uitdagende logistieke puzzels op. Maar we zijn wel samen kampioen puzzelen. Jouw flexibiliteit geeft mij stabiliteit. Jouw relativerend vermogen compenseert mijn drang naar controle. Jij brengt mijn hormonen nog steeds op hol, maar ook weer in balans.

Ik dank u allen voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.



Verantwoording

Bij het schrijven van deze oratie heb ik gebruik gemaakt van de resultaten uit het onderzoek waar ik de afgelopen jaren bij betrokken ben geweest. Dit onderzoek heeft onder andere geresulteerd in acht proefschriften. Daarnaast heb ik verschillende rapporten, boeken en internetbronnen gebruikt. Hieronder heb ik geprobeerd een zo volledig mogelijk overzicht van deze bronnen te geven.

Proefschriften

- Antunes Fernandes, E.C. (8 July 2011). The neuroendocrine effects of non-dioxin-like PCBs. Filling in the gap. Funded by EU FP6 ATHON.
- Antolino Lobo, I. (9 September 2011). Mechanistic insight into MDMA-mediated hepatotoxicity. Project in collaboration with the Netherlands Poison Information Centre. Funded by RIVM-NVIC.
- Van den Brand, A. (20 February 2020). AhR modulation in the human and rodent endometrium. Funded by TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
- Canton, R.F. (5 June 2008). Endocrine disruption by brominated flame retardants. Funded by EU FP5 PCBRISK and EU FP5 FIRE.
- Chottanapund, S. (27 November 2019). The possible role of Androgen and selected natural chemicals effect on human breast cancer cells and the co-culture system. Funded by Chulabhorn Research Institute (Thailand) and Utrecht University.
- Ede, K.I. (28 May 2014). Uncertainties in risk assessment of dioxin-like compounds. A focus on systemic Relative Effect Potencies (REPs) and species differences. Funded by EU FP7 SYSEQ.
- Solak, K.A. (13 February 2015). An *in vitro* approach to assess endocrine disrupting effects on the hypothalamus-pituitary-gonad axis. Funded by Doerenkamp Zbinden Foundation.
- Roelofs, M.J.E. (1 March 2016). Scientific validation and implementation of *in vitro* alternative assays for compounds toxic to male fertility by interference with sex steroid hormone production. Funded by EU FP7 ChemScreen, Doerenkamp Zbinden Foundation.

Overige artikelen, rapporten en boeken

- Rachel Carson. *Silent Spring*. Uitgeverij Houghton Mifflin. Eerste editie: 1962.
- Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 2011;95:2574–7.
- Van Ede K, Antunes Fernandes Gáspár E, Van den Berg M, Hamers T, and van Duursen M. A practical approach to assess biological plausibility for endocrine disruption.

2018. <https://www.keytoxicology.com/wp-content/uploads/2018/10/A-practical-approach-to-assess-biological-plausibility-for-endocrine-disruption.pdf>
- Rijk I, van Duursen M, van den Berg M. Health effects related to Endocrine Disrupting Chemicals and their socio-economic impact in the EU – An inventory, evaluation and way forward in cost estimates of EDC-related health effects. 2016. https://www.uu.nl/sites/default/files/rijk_et_al_2016_-_report_iras_-_health_cost_associated_with_edcs_3.pdf
 - FREIA: Female Reproductive toxicity of Endocrine disrupting chemicals (EDCs): a human evidence-based screening and Identification Approach. Funded by the European Commission under Grant agreement number 825100. www.freiaproject.eu.
 - Zo doende 2017. Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Inspectieresultaat. 05-04-2019. <https://www.nvwa.nl/documenten/dier/dierenwelzijn/zo-doende/publicaties/zo-doende-2017-jaaroverzicht-dierproeven-en-proefdieren-van-de-nvwa>
 - European Chemical Agency. SVHC Support Document – 4,4-isopropylidenediphenol (bisphenol A). <https://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.001.133>
 - The Global Bisphenol A Market. ID: 4665281 Report August 2019. Williams & Marshall Strategy. https://www.researchandmarkets.com/research/hl86rz/global_bisphenol?w=5
 - Volksgezondheidszorg.info (2019): <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/levensverwachting>. Geraadpleegd op 8 augustus 2019.
 - World Health Organisation. Noncommunicable diseases country profiles 2018. September 2018. ISBN: 978 92 4 151462 0. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
 - Frumkin H and Haines A. Global Environmental Change and Noncommunicable Disease Risks. Annu. Rev. Public Health 2019. 40:261–82.
 - United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015. New York. (ST/ESA/SER.A/349). <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>
 - United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Estimates and Projections of Family Planning Indicators 2019. New York. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/Figure_Model-based_estimates_Countries_2019.pdf
 - Singh S, Remez L, Sedgh G, Kwok L, Onda T. Abortion Worldwide 2017: Uneven Progress and Unequal Access. https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report_pdf/abortion-worldwide-2017.pdf

Overige internetbronnen

- You and your hormones. An education resource from the Society for Endocrinology. <https://www.yourhormones.info>
- Berichtgeving rondom het VN-klimaatrapport: Climate Change and Land, an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems. <https://www.ipcc.ch/report/srccl/>
- www.onehealthinitiative.com
- National Geographic. Plastic: van wondermiddel tot wereldprobleem. <https://www.nationalgeographic.nl/stop-met-plastic/2018/06/plastic-van-wondermateriaal-tot-wereldprobleem>
- <https://nos.nl/artikel/2291995-pil-komt-niet-terug-in-het-basispakket.html>
- Kabinet investeert in eerste 1000 dagen kind. <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2018/09/12/kabinet-investeert-in-eerste-1000-dagen-kind>
- <https://thousanddays.org>

Beeldmateriaal

Sommige iconen in mijn slides zijn ontworpen door Noble.design voor het FREIA project. Overige iconen, figuren en afbeeldingen heb ik op internet gevonden:

- <https://www.newyorker.com/magazine/1962/06/16/silent-spring-part-1>
- Chemische structuren zijn verkregen via Chemspider.com
- https://nl.freepik.com/premium-vector/menselijke-anatomie-van-de-vrouwelijke-borst_2413725.htm
- <https://www.caperay.com/blog/index.php/2015/dcis-rears-its-head-again/>
- Artistieke interpretatie van de Vaucanson's "verterende eend": <https://www.atlasobscura.com/places/canard-digérateur-de-vaucanson-vaucansons-digesting-duck>
- Glazen werelddbol in vrouwen handen. ©mitarart/123RF.com
- Sandro Botticelli's Geboorte van Venus. Het schilderij hangt in de Galleria degli Uffizi in Florence. <https://www.kazoart.com/blog/en/canvassing-the-masterpieces-the-birth-of-venus-by-botticelli/>

